

Virussen als hulpmiddel in de geneeskunde

Afscheidscollege uitgesproken door

Prof.Dr. A.J. van der Eb

aan de Universiteit Leiden
gehouden op 9 april 1999.

In 1964 begon ik onder leiding van Prof. J.A. Cohen met mijn promotie-onderzoek. Ik was geïnteresseerd in de oorzaken van kanker, een terrein van onderzoek dat in die dagen nog niet erg overzichtelijk was. Er waren verschillende theorieën hoe kanker zou kunnen ontstaan, maar bewijzen waren nog niet geleverd. Wel wist men dat chemische stoffen, waarvan bekend was dat ze mutaties in bacteriën opwekten, soms ook kanker in dieren konden veroorzaken.

Mutaties zijn veranderingen in het erfelijk materiaal, dus in de genen. Kanker zou dus het gevolg kunnen zijn van mutaties in bepaalde genen. Cellen van hogere organismen (dieren, de mens) bevatten een enorm aantal genen (voor de mens zo'n 90.000). Biologisch gezien zijn deze hogere organismen dus zeer complex. Als de oorzaak van kanker in de genen zou liggen, hoe kom je er dan achter om welke genen het gaat?

Intussen waren op het terrein van de virologie waarnemingen gedaan, die aantoonde dat ook virussen kanker kunnen veroorzaken. Al in 1911 had Rous gevonden dat bepaalde tumoren in kippen door een virus worden veroorzaakt. Dit virus, het Rous sarcoma virus, bevatte RNA als erfelijk materiaal. Van de meeste organismen bestaat het erfelijk materiaal uit DNA, alleen van een deel van de virussen bestaat het uit RNA. Een paar jaar voor ik met mijn promotie begon werd ontdekt dat het polyoma virus ook kanker kan veroorzaken, dit keer in muizen. Polyomavirus bevat, in tegenstelling tot Rous sarcoma virus, DNA als erfelijk materiaal. Nu werd in Cohen's laboratorium in Rijswijk, het Medisch Biologisch Laboratorium, ook aan DNA virussen gewerkt, namelijk aan DNA- bacteriofagen. Bacteriofagen zijn virussen die in bacteriën leven. Cohen en zijn medewerkers waren vooral geïnteresseerd in de structuur en functie van DNA, en daarbij gebruikten zij bacteriofagen als bron van het DNA. Maar waarom bestudeerden zij DNA van bacterievirussen en niet van mensen? De reden was dat bacteriofagen weinig DNA bevatten en dus weinig genen, en dat die genen op slechts één klein DNA molecuul liggen. De ca.90.000 genen van de mens liggen op 23 zeer lange DNA moleculen. Het voordeel van virus DNA is dus duidelijk: het is klein, en daardoor makkelijk te hanteren en te analyseren.

Het was deze overweging die ons deed besluiten het polyoma virus te gaan gebruiken als model voor het ontstaan van kanker. Immers, als virussen kanker veroorzaken, dan zouden daar waarschijnlijk virusgenen voor verantwoordelijk zijn. De kans leek groter dat we iets te weten zouden komen over de kankerverwekkende genen van een virus dan van een dierlijke cel.

Juist voor ik met het onderzoek zou starten werd bekend dat bepaalde menselijke adenovirussen ook kanker in knaagdieren kunnen veroorzaken. Andere adenovirus konden dat niet. Er waren dus kankerverwekkende en

niet-kankerverwekkende adenovirussen. Wel waren alle adenovirussen in staat om gekweekte cellen in het laboratorium in tumor-achtige cellen te veranderen, of transformeren zoals dat heet. Adenovirussen leken dus nog interessanter dan polyomavirus, en daarom werd op het laatste nippertje besloten dat mijn promotie onderzoek over adenovirussen zou gaan.

Het leek allemaal heel mooi, maar de 4 volgende promotie jaren leverden minder op dan ik had gehoopt, en droegen niet veel bij aan de vraag hoe adenovirussen kanker kunnen veroorzaken. De enige troost was dat anderen ook niet veel verder waren gekomen.

Na mijn promotie vertrok ik naar het laboratorium van Prof. Vinograd op Caltech in Pasadena, waar ik aan mitochondriaal DNA werkte. In die periode begonnen geruchten de ronde te doen van nieuwe ontwikkelingen op het terrein van de moleculaire biologie, die zich vooral in de VS voordeden. Zo zouden er enzymen ontdekt zijn die DNA op specifieke plaatsen konden knippen. Deze enzymen, die later bekend stonden onder de naam restrictie enzymen, zouden een centrale rol gaan spelen in de grote veranderingen die in het celbiologisch onderzoek zouden plaats vinden. Aan de ontdekking van een bepaalde klasse van restrictie enzymen hebben overigens Prof. De Waard en Dr. Van Ormondt in Leiden een belangrijke bijdrage geleverd.

Toen ik op verzoek van Cohen uit de VS naar Leiden terugkeerde, om daar een onderzoeksgroep voor bestudering van kankervirussen op te zetten, was van die veranderingen nog weinig te merken. Ik pakte de draad van het adenovirus onderzoek weer op, hoewel over het mechanisme van het ontstaan van kanker door virussen in die tijd nog niet veel meer bekend was als daarvoor.

Kort na mijn terugkeer in Leiden arriveerde een post-doc uit Canada, Frank Graham. Hij had het plan opgevat een methode te ontwikkelen om gezuiverd adenovirus DNA in cellen te brengen, zodanig dat het zich kan vermenvuldigen en intacte virusdeeltjes aanmaken. Nadat Frank meer dan een jaar tevergeefs had gezocht en we de moed al hadden opgegeven, slaagde hij uiteindelijk: toevoeging van CaCl_2 aan een oplossing van adenovirus DNA resulteerde in een neerslag van calciumfosfaat en virus DNA. Dat bleek nu door cellen te worden opgenomen en tot vorming van nieuw virus aanleiding te geven. Het kwam er dus op neer dat de DNA moleculen 'meeliften' met de kristallen calcium fosfaat. Hiermee was de Calcium-techniek geboren, die één van de meest gebruikte methoden zou worden in de moleculaire biologie.

Direct na de ontdekking van de Ca-methode vroegen wij ons af, of het ook mogelijk zou zijn om met gezuiverd adenovirus DNA cellen te transformeren tot tumorcellen. Tot onze grote verrassing lukte dat inderdaad:

Cellen getransformeerd door virus DNA waren niet te onderscheiden van cellen getransformeerd door intact virus.

De volgende vraag lag toen voor de hand: zou het mogelijk zijn met de nieuw ontdekte en inmiddels algemener bekende restrictie enzymen een specifiek stuk virus DNA in handen te krijgen waar alleen de transformerende genen op liggen? In samenwerking met Dr. Carel Mulder, die toen in het Cold Spring Harbor Laboratorium werkte en als één van de eersten zelf een aantal restrictie enzymen zuiverde, slaagden wij er in een klein DNA fragment (ca.15% van het virus DNA) te isoleren en daarmee cellen te transformeren. Hiermee was het gelukt de transformerende genen van het virus, die nu bekend staan als de E1 genen, zuiver in handen te krijgen.

Het duurde niet lang of de Calcium-methode werd wereldwijd toegepast om stukken DNA met genen erop cellen binnen te brengen. Hoewel er nu verschillende andere methoden bestaan om DNA in actieve vorm in cellen te brengen, is het nog steeds de eenvoudigste en goedkoopste manier, en één van de weinige waarmee permanente aanwezigheid en activiteit van het DNA in de cellen verkregen kan worden (zg. stabiele transformatie). Had de Leidse Universiteit toen een patent bureau gehad, dan waren in Leiden sommige dingen misschien anders gelopen.

Voor het adenovirus onderzoek betekende de methode een doorbraak. Samen met de uitvinding van de DNA-clonerings technieken, de DNA sekwentie analyse en vele andere technieken, werd het mogelijk de functies van de virusgenen te bestuderen en gericht onderzoek te doen naar manier waarop de virussen normale cellen in kankercellen veranderen. In die beginperiode heeft in ons laboratorium Dr. Van Ormondt met zijn promovendi belangrijke bijdragen geleverd aan de karakterisering van het E1 gebied, wat mede mogelijk was dankzij het beschikbaar zijn van restrictie enzymen die Prof. De Waard zuiverde.

Het onderzoek aan de E1 genen leidde ook tot een belangrijke verbetering van ons inzicht in de mechanismen die de celgroei, dwz. de celdeling, regelen. Op dit moment richt het onderzoek in de werkgroep van Dr. Alt Zantema in ons laboratorium op deze regelmechanismen. Deze groep bestudeert de vraag hoe de transformerende genen van adenovirussen, en met name het zg. E1A gen (zie 2e dia), de regelmechanismen van de cel verstoren. Het virus bereikt dat door bepaalde genen van de cel in hun werking te stimuleren en andere te remmen, of anders gezegd, door bepaalde knoppen in de cel aan en andere uit te schakelen. Dit onderzoek gebeurt uiteraard niet alleen bij ons maar ook in verschillende andere laboratoria in de wereld. De tijd ontbreekt om op de details van het werk in te gaan. Ik wil alleen nog een ontdekking van Bernards en Schrier in ons laboratorium uit 1983 noemen, die een gedeeltelijke verklaring gaf voor het verschijnsel dat sommige

adenovirussen kanker in dieren kunnen veroorzaken en andere niet. Zij ontdekten, in samenwerking met de groep van Melief (toen werkzaam op het Nederlands Kanker Instituut), dat in cellen die getransformeerd zijn door kankerverwekkende virussen de transplantatie antigenen op de buitenkant van de cel ontbreken, terwijl in cellen die door niet-kankerverwekkende virussen waren getransformeerd die transplantatie antigenen wel aanwezig waren. Transplantatie antigenen, waarvan Prof. Van Rood hier in Leiden één van de ontdekkers is, worden zo genoemd omdat ze een rol spelen bij afstotingsreacties van afwijkende of vreemde cellen door het lichaam. Door het ontbreken van de transplantatie antigenen worden de virus-getransformeerde cellen door het lichaam niet of nauwelijks als 'abnormale' cellen herkend en worden niet afgestoten. Ze kunnen daarom ongestoord uitgroeien tot een tumor. Zijn die antigenen wel aanwezig, dan ziet het immuunapparaat van het lichaam dat de cellen afwijkend zijn en reageert het met een afstotingsreactie. Anderen vonden dat ook in tumoren van de mens de transplantatie antigenen vaak verlaagd zijn, en dit kan één van de redenen zijn waarom de immuunafweer meestal niet bij machte is kankercellen uit ons lichaam te verwijderen.

In de loop van de jaren is uit de adenovirus groep een tweede groep in ons laboratorium ontstaan, die zich onder leiding van Dr. Aart Gerrit Jochemsen is gaan bezig houden met tumor-suppressor genen. Dat is een groep van genen die een celdeling remmende werking heeft en daardoor bepaalde kankereigenschappen van tumorcellen kan onderdrukken. Adenovirus E1 genen zijn in staat de eiwitproducten van bepaalde tumor-suppressor genen onwerkzaam te maken, of te veranderen, en dat is een van de manieren waarmee ze kanker veroorzaken.

Het onderzoek aan adenovirussen heeft ons, en vele anderen in de wereld, heel wat spannende momenten gebracht. Het heeft een belangrijke impact op het kankeronderzoek gehad, en vooral op het onderzoek aan de levende cel in het algemeen. Van het besluit om adenovirussen als studieobject te kiezen heb ik geen spijt gehad.

Virussen bleken ook in andere opzichten nuttig. Ik noem twee voorbeelden. Begin jaren '80 begon zich een nieuwe richting in de geneeskunde te ontwikkelen, de gentherapie. In het begin stelde de gentherapie zich tot doel erfelijke ziekten te genezen waarbij één enkele erfelijke eigenschap, dus één gen, defect is. Men probeert daarbij cellen van een patient, die een defect gen hebben, te voorzien van het betreffende gezonde gen, zodat de ziekteverschijnselen althans ten dele worden opgeheven. Later richtte de aandacht zich vooral op de zg. multifactoriele ziekten, waarbij meer dan één gen

betrokken is, zoals hart- en vaatziekten, Parkinson, en vooral kanker.

Om gentherapie te kunnen uitvoeren moet aan 2 voorwaarden worden voldaan: ten eerste, men moet over het genezende gen beschikken, en ten tweede, er moet een methode zijn om dat gen in cellen van de patient te brengen. Aan de eerste voorwaarde wordt in veel gevallen voldaan. Er zijn al veel menselijke ziekte-genen bekend of genen die ziekten kunnen verlichten. Om aan de tweede voorwaarde te voldoen maakt men vaak gebruik van virussen. Gezuiverde DNA moleculen worden vrijwel niet opgenomen door cellen van het lichaam, ook niet met de Calcium techniek, want die werkt alleen goed op gekweekte cellen. Je kan dus geen gentherapie bedrijven door een patient zomaar met gezond DNA in te spuiten. Virussen kunnen hun genen zeer efficient de cel in transporteren, en daar maakt men gebruik van. Een probleem is dat virussen ziekten kunnen veroorzaken. Om dit te ondervangen maakt men de virussen eerst defect, of kreupel, zodat ze geen ziekte meer kunnen veroorzaken, maar nog wel instaat zijn hun genetisch materiaal, mét het genezende gen, de cel binnen te brengen.

Er worden voor dit doel verschillende virussen gebruikt, en één daarvan is het adenovirus. Om van een adenovirus een zg. 'vector' te maken (letterlijk 'drager') moet men eerst ruimte maken in het virus DNA. (zie dia) Er moet een stuk uit verwijderd worden, omdat het genezende gen er anders niet in past. Een bijkomend voordeel daarvan is dat het virus zich nu niet meer kan vermenigvuldigen en dus niet meer ziek maakt. Om een adenovirus vector te kunnen maken heb je heel speciale cellen nodig. Dergelijke cellen hadden we al op de plank liggen, de zg. 293-cellen die Frank Graham in 1974 in ons lab gemaakt had. Het waren bepaalde adenovirus-getransformeerde celen. Deze cellen worden nu wereldwijd gebruikt om adenovirus vectoren in te kweken. In samenwerking met het gentherapiebedrijf Introgene in Leiden zijn in de afgelopen jaren nieuwe vergelijkbare cellijnen gemaakt met verbeterde eigenschappen. Behalve adenovirus vectoren worden in het gentherapie onderzoek verschillende andere virale vectoren gebruikt.

In ons laboratorium is Dinko Valerio tijdens zijn promotie onderzoek in 1984 met gentherapie experimenten begonnen, waarmee was hij de eerste in Nederland was. Een aantal jaren na zijn promotie, toen hij bij Prof. Van Bakkum in het Radiobiologisch Instituut in Rijswijk werkte, richtte hij [samen met Van Bakkum en Löwenberg] het gentherapie bedrijf Introgene op, ook het eerste in Nederland. Tegelijkertijd is het gentherapie onderzoek in ons laboratorium door Dr. Rob Hoebe voortgezet. Hij richtte zich op de erfelijke ziekte haemofilie en op kanker, in het bijzonder kanker van de lever. Voor de therapie van kanker maakte hij gebruik van de veel toegepaste 'zelfmoord' gentherapie, die gebaseerd is op het thymidine kinase of tk gen van het menselijke herpes simplex virus. Dit herpesvirus tk gen heeft, in tegenstelling tot de tk genen van zoogdieren en mensen, de eigenschap dat het een

onschadelijke chemische verbinding, gancyclovir, kan omzetten in een toxische stof die specifiek delende cellen doodt. Daar kankercellen meestal snel delen en normale cellen niet, is de combinatie van herpesvirus tk gen en gancyclovir geschikt voor therapie van kanker, vooral van hersentumoren. Het bleek echter dat het tk gen helaas ongeschikt is voor toepassing in de lever, zodat daarvoor naar andere methoden wordt gezocht.

Kort geleden stuitten wij op een ander gen dat ook tumorcellen doodt en mogelijk geschikt is het tk gen te vervangen. De geschiedenis die tot de ontdekking van dit gen leidde was een ongebruikelijke. Een aantal jaren geleden werd ik door een Nederlands veterinair vaccinbedrijf benaderd met de vraag of ik wilde helpen een vaccin te ontwikkelen tegen een virus dat bij kippen anemie (bloedarmoede) en immunodeficientie veroorzaakt. Dit zou in samenwerking met Dr. Koch van de Virologie afdeling van het Centraal Diergeneeskundig Instituut in Lelystad moeten plaatsvinden. Het virus, dat bekend stond als het Chicken Anemia Virus (CAV), is verantwoordelijk voor aanzienlijke schade in de pluimvee industrie.

Mijn antwoord was positief. Waarom zouden we onze kennis opgedaan in fundamenteel onderzoek niet ook toepassen in de praktijk? En zo begonnen in Leiden een post-doc en een analiste aan dit project. Het onderzoek had een goede start en binnen enkele maanden was Dr. Mathieu Noteborn er in geslaagd het DNA van het virus in handen te krijgen. De weg lag open voor de ontwikkeling van een vaccin. Kort daarna werd ontdekt hoe het virus de anemie in de kip veroorzaakt, nl. via het proces van geprogrammeerde celdood, of apoptose.

Apoptose is een normaal fysiologisch proces waarmee het lichaam zijn eigen cellen zelfmoord laat plegen. Dat kan gebeuren om verschillende redenen, bv.: omdat ze niet meer nodig zijn (bij de embryonale ontwikkeling, denk aan de staart van het kikkervisje), of te oud worden (in een volwassen mens gaan per dag miljoenen cellen dood omdat ze versleten zijn, die tegelijkertijd door nieuwe cellen vervangen worden), of omdat ze schade hebben opgelopen door chemische stoffen of straling. Chemotherapie en stralingstherapie zijn op dat principe gebaseerd: ze doden kankercellen via apoptose. Als tumoren resistent worden tegen deze therapieën komt dat omdat het apoptose mechanisme in de kanker cellen defect is geraakt. Dat komt helaas nogal eens voor.

Toen wij ontdekt hadden hoe CAV de kip ziek maakt stelden wij ons de vraag welk van de genen van het virus voor de ziekteverschijnselen verantwoordelijk is. Strikt genomen was dat overigens niet onze opdracht. Het virus heeft maar drie genen, dus dat kon niet moeilijk zijn. Het bleek dat het kleinste van de drie genen de boosdoener is. Dit zg. VP3 gen is in staat om

bloedcellen van de kip te doden via het proces van apoptose. Daar apoptose sterk in de belangstelling staat besloten wij het VP3 gen nader te onderzoeken; aanvankelijk in onze vrije tijd.

De resultaten waren verrassend. Het VP3 gen kon niet alleen in bloedcellen van de kip apoptose veroorzaken, maar ook in cellen van andere dieren, inclusief de mens. Zelfs kankercellen die ongevoelig zijn voor chemotherapie of straling, zijn nog wel gevoelig voor VP3. Dit is belangrijk, want deze tumoren zijn bijna onbehandelbaar. Nog opmerkelijker is dat het gen alleen kankercellen doodt, maar normale lichaamscellen ongemoeid laat.

Eigenschappen dus die het gen veelbelovend maken voor therapie van kanker. Het VP3 gen werd gepatenteerd (we zijn inmiddels wijzer geworden), en het eiwit product van VP3 kreeg een aparte naam, door Van Ormondt bedacht, 'Apoptin'. De patenten werden ondergebracht bij een nieuw opgericht bedrijf LEADD, waarin de universiteit en het farmaceutisch bedrijf Aesculaap participeren.

Is Apoptin bruikbaar voor kankertherapie? Om die vraag te beantwoorden was het nodig over een virusvector te beschikken die het Apoptin gen draagt. Het lukte inderdaad, samen met de groep van Hoeben, een adenovirus vector met het Apoptin gen te maken. De volgende vraag was of het Apoptin gen in een intact organisme wel onschadelijk is. Tot op dat moment waren alle gegevens met gekweekte cellen verkregen. Grote hoeveelheden adenovirus vector met Apoptin werden in proefdieren (ratten) geïnjecteerd: er werden geen nadelige effecten gevonden. De belangrijkste vraag was vervolgens wat er gebeurt als je het Apoptin-virus in tumoren spuit. Er bleek inderdaad een effect te zijn. Na een enkele injectie stopte de tumor gedurende tenminste 7 dagen met groeien. Waarschijnlijk werden door infectie met het virus eerst tumorcellen gedood, maar konden de levende tumorcellen die niet met het virus in aanraking waren gekomen aanvankelijk niet verder delen.

Bovendien zagen de tumoren er bleek uit, wat aangaf dat de bloedvoorziening geremd was. Na vijf maal inspuiten om de andere dag, gingen de tumoren in regressie. Na verloop van tijd begonnen enkele toch weer uit te groeien, waarschijnlijk omdat niet alle cellen van de tumor door het Apoptin-virus geraakt waren. Maar andere tumoren leken te zijn genezen. Dit is een hoopvol resultaat. Verder onderzoek is nu gaande om het effect van adenovirus-Apoptin te optimaliseren. Alweer dus een virus dat ons te hulp kwam. Dit keer een kippenvirus.

Met deze voorbeelden heb ik U laten zien hoe virussen ons hulpmiddelen voor fundamenteel en toegepast onderzoek, en zelfs potentiële geneesmiddelen hebben geleverd. En ik ben wat ons eigen onderzoek betreft niet eens volledig geweest. Ik heb U bv. niet verteld hoe in ons stralingsonderzoek Dr. Peter Abrahams en Dr. Carrol Terleth van virussen gebruik maken om in

menselijke cellen stress reacties te onderzoeken die door straling worden opgewekt. En hoe dit werk kort geleden een interessant nieuw verschijnsel aan het licht bracht dat ons kan helpen de aard van erfelijke kanker-predispositie beter te begrijpen.

Virussen hebben nog veel meer nuttige eigenschappen. De tijd ontbreekt hier om die allemaal te noemen. Ik wil de virussen graag in de aandacht van moleculair biologen aanbevelen, om de ingenieuze en onverwachte trucs die ze bezitten. Er is een grote biodiversiteit aan virussen in de natuur, en er is nog veel te ontdekken.

Twee van de medewerkers die in ons laboratorium gewerkt hebben zijn zich met commerciële activiteiten gaan bezig houden. Dit leidde tot de oprichting van de genoemde bedrijven Introgene en LEADD. Beide zijn zelfstandige bedrijven en in beide participeert de Universiteit Leiden. Dit zijn goede voorbeelden van samenwerking tussen universiteit en bedrijf. Constructies als deze maken het mogelijk fundamentele kennis in toepassing om te zetten. Voor de universiteit levert het voordelen op, zoals nieuwe gemeenschappelijke projecten en verruiming van financiële middelen. Voor het bedrijf zijn de voordelen van een academische omgeving evident. Dus een win-win situatie.

De universiteiten gaan nog onwennig met de commercie om. Het octrooibeleid staat er nog in de kinderschoenen, zoals kort geleden ook in Mare te lezen was. De kosten verbonden aan het aanvragen en onderhouden van patenten zijn hoog. Dit vereist aanzienlijke investeringen die misschien pas na jaren terugverdiend kunnen worden. Enige aarzeling van de kant van de universiteiten is daarom begrijpelijk. Verdere samenwerking tussen universiteit en bedrijfsleven zou hier uitkomst kunnen bieden. In de VS zijn allerlei vormen van samenwerking tussen universiteiten en bedrijven al lang ingeburgerd. Tot wederzijds voordeel, want de universiteiten verdienen op deze wijze soms miljoenen bij. Europa loopt in dit opzicht ver achter, maar het begint op gang te komen, ook in Nederland. Wat biotechnologische bedrijven betreft slaat Leiden overigens geen slecht figuur. Van de bedrijven in het Leidse Science Park zijn er nu meer dan 15 op het gebied van de biotechnologie, waaronder ook midden-grote bedrijven.

Niet iedereen is gelukkig met de commerciële avonturen van de universiteiten. Inderdaad kunnen er haken en ogen zijn aan een samenwerking tussen universiteit en bedrijf. Een probleem kan oa. zijn een vertraging van de mogelijkheid voor universitaire medewerkers om hun onderzoeksresultaten te rapporteren, omdat er eerst moet bekeken worden of er patenteerbare vindingen zijn. In onze ervaring heeft dit probleem nog niet tot moeilijkheden geleid. Samenwerkingen met bedrijven zouden er ook toe kunnen leiden

dat het universitaire onderzoek zich te veel gaat richten op de vragen uit het bedrijfsleven. Dit zou geen goede ontwikkeling zijn: Hoewel toepassingsgericht onderzoek altijd een deel van het universitaire programma mag uitmaken, zeker aan medische faculteiten en academische ziekenhuizen, en aan technische universiteiten, mag de universiteit geen verlengstuk worden van het bedrijfsleven, en moet zij vrij zijn te bepalen in welke richting zij onderzoek wil doen. Zonder fundamenteel onderzoek zal de stroom van kennis uiteindelijk opdrogen, en daar is niemand mee gebaat. Terwijl nog niet lang geleden grote bedrijven fundamenteel onderzoek in eigen huis deden, zijn vele daarmee gestopt, eenvoudig omdat het te duur is. Onderzoekers die vroeger op het Nat Lab van Philips kwamen werken, kregen te horen dat ze liefst onderzoek moesten doen dat géén direct verband hield met de activiteiten van het bedrijf. Dat is nu anders; het onderzoek moet duidelijk gericht zijn op de bedrijfsprioriteiten.

De grote farmaceutische industrieën lossen dit tegenwoordig vaak op door bij de universiteiten te zoeken naar fundamentele onderzoeklijnen, waarvan verwacht wordt dat ze op termijn toepasbaar zullen worden. Deze zg. 'pipe line' projecten kopen ze dan op. Interessant is dat de nieuwe, uit het universitaire onderzoek voortgekomen biotechnologie bedrijven weer wel in fundamenteel onderzoek investeren. Er is dus grote beweging in het moleculair biologische onderzoeksveld. Met dit alles zal de universiteit terdege rekening moeten houden.

Ondanks deze wat kritische geluiden kan ik wat Leiden betreft constateren dat het met het wetenschappelijk onderzoek niet slecht gaat. De Leidse medische faculteit en het academisch ziekenhuis (nu samen verenigd in het LUMC, het Leids Universitair Medisch Centrum) zijn goed op orde, en er is meer geld voor onderzoek dan ooit. Mijn zorg dat er voor fundamenteel onderzoek in het LUMC weinig plaats zou zijn, is gelukkig niet bewaarheid geworden. Mijn opvolger, Verrijzer, doet zuiver wetenschappelijk onderzoek, en ook voor de andere nog aan te trekken hoogleraren in de afdeling zal waarschijnlijk het zelfde kunnen gelden. De moleculaire biologie krijgt in Leiden, in het LUMC, alle kansen.

Maar nu terug naar ons eigen laboratorium. Het zal het duidelijk zijn dat al het onderzoek dat uit de groep is voortgekomen, het resultaat geweest is van de inspanning van een groot aantal toegewijde mensen. Ik ben ze allemaal veel dank verschuldigd, en ben erg blij dat er vandaag veel van hen, ook die al lang het lab verlaten hebben, hier aanwezig zijn. Ik kan ze niet allemaal noemen. Vooral hen met wie ik nauw heb samengewerkt zijn belangrijk voor mij geweest. Bij het proeven doen waren dat in de afgelopen 25 jaar eerst Ada Houweling voor het adenovirus werk, daarna Binie Klein voor het stra-

lingswerk. Bij het dagelijks reilen en zeilen van het lab waren dat vooral de werkgroepeliders Alt Zantema (adenovirussen), AG Jochemsen (tumor suppressor genen), Carrol Terleth en Peter Abrahams (stralings onderzoek), Rob Hoebe (gentherapie), Mathieu Noteborn (Apoptin), en last but not least Hans van Ormondt, die heel wat taken van mij overnam, voor iedereen klaar stond voor data base searches en, met zijn talenknobbel, voor correctie van manuscripten.

Dan is er één persoon die bijzondere vermelding verdient, mijn secretaresse Rita Veeren, onze secretaresse moet ik zeggen. Gedurende meer dan 20 jaar heeft zij mij bijgestaan, altijd opgewekt, spontaan en optimistisch. Ze was mijn geheugen, zorgde dat ik mijn vergaderingen niet vergat en hield mij uit de wind. Ze was goed op de hoogte van wat er omging in het lab, en er werd naar haar geluisterd: ze was gewoon de moeder van de afdeling. Voor dit alles mijn dank!

En dan zijn er de vele samenwerkingen geweest, waarvan ik wil noemen de samenwerking binnen de onderzoeksschool Medisch Genetisch Centrum Zuid-West Nederland (MGC), in het bijzonder met Prof. Bootsma en Prof. Hoeijmakers van de afdeling Genetica uit Rotterdam, en met Prof. Lohman en zijn medewerkers van het Laboratorium voor Stralengenetica in Leiden. Ik stel het op hoge prijs dat ik in Lohman's laboratorium voor de komende jaren gastvrijheid krijg en dat ook de stralingsgroep er onderdak zal vinden. Het nieuwe samenwerkings verband in het Centrum voor Biomedische Genetica waarin groepen van het MGC, het Nederlands Kanker Instituut en de Universiteit van Utrecht zijn opgenomen, is nog maar net op gang gekomen, en ik wens hen heel veel succes toe.

En dan het thuisfront: Titia en de kinderen. Dat de opvoeding van de kinderen grotendeels op Titia is neergekomen zal verschillenden van U misschien niet onbekend zijn. Wetenschappers die ook vader zijn blijken hun ouderlijke plichten vaak meer te verzaken dan goed is; wat ik overigens niet als excuus wil aanvoeren. De kinderen hebben er gelukkig niet onder geleden, dank zij hun moeder.

In de laatste jaren heeft Titia het haast drukker dan ik. Door haar bestuurstaken en andere activiteiten kent ze nu meer mensen in Leiden dan ik. Met haar heldere kijk op zaken en haar originaliteit heeft ze veel bijgedragen aan mijn activiteiten zowel binnen als buiten de wetenschap. Ik hoop daar in de toekomst nog lang van te kunnen profiteren.